原 著

シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対する 塩酸ピロカルピンの有効性

岩 渕 博 史 岩 渕 絵 美 内 山 公 男

抄録：シェーグレン症候群（以下 SS）に伴う口腔乾燥症の治療薬として新規承認された塩酸ピロカルピンの投与効果および副作用について検討した。対象は2007年10月～2008年5月までに本剤を投与した症例中、塩酸セビメリンやアネトールトリチオンによる治療歴がなく投与4週後の評価が行えた30例である。10分間ガムテスト値は投与前に比べ投与開始4週後以降では有意に増加したが、自覚症状スコアでは有意な改善はみられなかった。副作用は80.0%の症例でみられ、最も多かったのは多汗で次に嘔気、頻尿の順であった。副作用は全て投与開始4週以内に発現していた。また、嘔気は投与開始12週後までに90.9%の症例で消失していた。投与量別の副作用発現率は投与量が15mg/日症例では10mg/日症例に比べ有意に高く、事象別では頻尿発現率が投与量15mg/日症例では10mg/日症例に比べ有意に高かった。

キーワード：シェーグレン症候群、自覚症状スコア、効果、副作用、塩酸ピロカルピン

緒 言

シェーグレン症候群（Sjögren's syndrome：以下 SS と省略）による唾液分泌量の低下は口腔乾燥感の他、う蝕や辺縁性歯周炎の増加・進行、義歯の装着不良などが古くから知られているが、最近では口腔カンジダ症や味覚異常、舌痛などとの関連も広く知られるようになった。また、唾液分泌量の低下は摂食嚥下にも障害を及ぼし、高齢者の QOL に大きく関わっている。

SS に伴う口腔乾燥症の治療は局所的には各種含嗽剤や保湿剤、人工唾液が使用され、全身的には漢方製剤や唾液腺ホルモン、アネトールトリチオンなどの投与が試みられてきた。しかし、何れも十分な効果が得られたとは言い難く¹⁾、新薬の登場が望まれていた。2001年9月に SS に伴う口腔乾燥症の治療として発売された塩酸セビメリンは、従来の治療薬に比べ、高い有効性を示した²⁻⁵⁾。しかし、本剤には嘔気・嘔吐の副作用が多くみられ、投与を中止せざる得ない症例もみられた。塩酸ピロカルピンは本邦においては頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症の改善薬として使用されてきたが、2007年10月に SS に伴う口腔乾燥症の治療にも適応が拡大された。そこで今回われわれは SS に伴う口腔乾燥症に対する塩酸ピロカルピンの有効性について効果と副作用という観点からレトロスペクティブに検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

1999年改訂シェーグレン症候群診断基準⁶⁾にて SS と診断し2007年10月～2008年5月までに塩酸ピロカルピンの投与を開始した症例中、塩酸セビメリンやアネトールトリチオンによる治療歴および漢方製剤や唾液腺ホルモンなど唾液分泌量の増加を期待する薬剤の併用がなく、塩酸ピロカルピンの1日投与量が15mg（1日3回）または10mg（1日2回）の症例で投与4週後の評価が行えた30例である。なお、本検討では投与開始後に副作用の発現により投与量を減量していた症例については対象とした。また、塩酸ピロカルピンの投与開始前より人工唾液、各種含嗽剤や保湿剤を使用していた症例は対象としたが、投与期間中に人工唾液、各種含嗽剤や保湿剤の使用 방법이変化していた症例は対象から除外した。

2. 検討項目および方法

カルテの記載内容より唾液分泌量、自覚症状スコアおよび自覚症状カテゴリースコアの経時的推移と副作用について検討した。また、唾液分泌量と自覚症状スコアの経時的推移および副作用については塩酸ピロカルピンの投与量との関係についても検討した。

1) 唾液分泌量

唾液分泌量は刺激時全唾液分泌量を10分間ガムテストにて測定した。なお、塩酸ピロカルピン内服後からガムテスト施行までの時間は症例により異なっており統一されていないが、当科では薬剤内服後から唾液分泌量測定までの時間が10分間ガムテスト値に与える影響を考慮し、同一

自覚症状	評 点						カテゴリー
口がかわく	0	1	2	3	4	5	} 乾 燥 感
口がカラカラする	0	1	2	3	4	5	
水が飲みたい	0	1	2	3	4	5	} 飲水切望
夜間に起きて水を飲む	0	1	2	3	4	5	
乾いた物が咬みにくい	0	1	2	3	4	5	} 摂食障害
食べ物が飲み込みにくい	0	1	2	3	4	5	
口の中がネバネバする	0	1	2	3	4	5	} 粘つき感
口が粘って話しにくい	0	1	2	3	4	5	
舌が痛い	0	1	2	3	4	5	} 疼 痛
舌がザラザラする	0	1	2	3	4	5	
味覚異常	0	1	2	3	4	5	→ 味覚異常
入れ歯が入れていられない	0	1	2	3	4	5	

図 1 自覚症状スコアと自覚症状カテゴリースコア

曜日の同一時間帯（± 30 分以内）に可能な限り測定を行うようにしている。

2) 自覚症状スコア

自覚症状は 12 項目の口腔症状（口がかわく、口がカラカラする、水が飲みたい、夜間に起きて水を飲む、乾いた物が咬みにくい、食べ物が飲み込みにくい、口がネバネバする、口が粘って話しにくい、舌が痛い、舌がザラザラする、味覚異常、入れ歯が入れていられない）について、各時点での症状の程度をフェイス・スケールを用いて、患者自身に 0～5 の 6 段階の評点を付けてもらい、その合計（0～60）スコアを各時点の自覚症状スコアとした。

3) 自覚症状カテゴリースコア

前記 12 項目の口腔症状のうち、義歯装着不良感を除く 11 項目を乾燥感（口がかわく、口がカラカラする）、飲水切望（水が飲みたい、夜間に起きて水を飲む）、摂食障害（乾いた物が咬みにくい、食べ物が飲み込みにくい）、粘つき感（口がネバネバする、口が粘って話しにくい）、疼痛（舌が痛い、舌がザラザラする）、味覚異常の 6 つの自覚症状カテゴリーに分類した。そして、各時点のフェイス・スケールの合計スコアを自覚症状カテゴリースコアとした（図 1）。

4) 唾液分泌量の測定および自覚症状スコアの調査

当科においては 4 週 ± 1 週ごとに患者の診察を行い、10 分間ガムテストの測定と自覚症状スコアの調査を行っている。本検討では投与開始時とその後は診察日ごとの値を用いた。

5) 副作用

副作用はカルテ記載内容や血液生化学検査値より判断した。なお、通常の診察では副作用発生時には発現日、程度

（軽度：継続投与可能，中程度：継続投与困難または継続投与には処置必要，高度：継続投与不可能），処置，経過，転帰を記録することになっている。また，血液生化学検査は投与開始前と投与開始後は 4 週，12 週，24 週，36 週，52 週後に施行している。検査項目は赤血球数，血色素量，ヘマトクリット，白血球数，血小板数，総蛋白，総ビリルビン，総コレステロール，電解質，尿素窒素，クレアチニン，アミラーゼ，ALT，AST，LDH，ALP としている。

結 果

1. 患者背景

性別は男性 3 例，女性 27 例，年齢は 37～80 歳で平均 64.6 歳，1 次性 SS が 28 例，2 次性 SS が 2 例であった。薬剤投与開始前の平均 10 分間ガムテスト値は 4.14ml (0.4～8.4)，安静時全唾液量は 1.32ml/15min (0～4.4) 平均自覚症状スコアは 23.1 (11～41) であった。塩酸ピロカルピンの 1 日投与量は 10mg (2 回/日) が 18 例，15mg (3 回/日) が 12 例であった（表 1）。

2. 唾液分泌量の経時的変化

30 例中，副作用にて投与開始 4 週後以内に投与を中止した 2 例を除く 28 例について投与開始 24 週後まで投与期間と唾液分泌量との関係を調査した。平均唾液分泌量は投与前には 4.21ml であったが投与開始 4 週後には 5.36ml，8 週後には 5.46ml，12 週後には 5.65ml，24 週後には 5.15ml まで徐々に増加していた。また，投与開始 4 週後，8 週後，12 週後の平均唾液分泌量は投与前の平均唾液分泌量に比べ有意な増加を示していた（Dunnett の *t* 検定：P = 0.048，P = 0.028，P = 0.013）。しかし，投与 24 週後では有意な増加はみられなかった（図 2）。

表 1 患者背景

平均年齢 (歳)	64.6 (37 ~ 80)
性別 (例)	男性 : 3 女性 : 27
1 次 / 2 次 (例)	1 次性 : 28 2 次性 : 2
10 分間ガムテスト値 (ml)	4.14 (0.4 ~ 8.4)
安静時唾液量 (ml/15min)	1.32 (0 ~ 4.4)
自覚症状スコア	23.1 (11 ~ 41)
病歴期間 (例)	1 年未満 19 1 年以上 3 年未満 4 3 年以上 5 年未満 1 5 年以上 10 年未満 1 10 年以上 5
1 日投与量 (例)	10mg : 18 15mg : 12

図 2 唾液分泌量の経時的変化

副作用にて投与開始4週後以内に投与を中止した2例を除く28例について投与24週後まで投与期間と唾液分泌量との関係を調査した。投与開始4週後、8週後、12週後の平均唾液分泌量は投与前の平均唾液分泌量に比べ有意な増加を示した (Dunnettの t 検定: $P = 0.048$, $P = 0.028$, $P = 0.013$)。

図 3 自覚症状スコアの経時的変化

30 例中、副作用にて投与開始4週後以内に投与を中止した2例を除く28例について投与24週後まで投与期間と自覚症状スコアとの関係を調査した。スコアは徐々に低下していたが何れの投与期間におけるスコアも投与前に比べ有意な低下はみられなかった。

3. 自覚症状スコアの経時的変化

平均自覚症状スコアは投与開始前には23.8であったが投与開始4週後には21.2まで低下した。しかし、投与開始8週後には逆に22.1まで上昇、そして再度投与開始12週後には21.6、24週後には20.3まで徐々に低下していた。しかし、何れの観察時点における平均自覚症状スコアも投与前の平均スコアに比べ有意な低下を示していなかった (図3)。

4. 自覚症状カテゴリーの経時的変化

乾燥感の平均スコアは投与前には6.11であったが投与開始4週後には4.96まで低下し、その後も8週後では4.85、12週後には4.74まで低下した。また、投与開始8週後、12週後の乾燥感の平均スコアは投与前に比べ有意な低下を示していた (Dunnettの t 検定: $P = 0.027$, $P = 0.043$)。しかし、その他の自覚症状カテゴリースコアは何れの観察時点においても投与開始前に比べ有意な低下はみられなかった (図4, 5)。

図 4 自覚症状カテゴリースコア (乾燥感, 飲水切望, 摂食障害) の経時的変化

投与期間と自覚症状カテゴリースコアとの関係を調査した。投与開始8週後、12週後の乾燥感の平均スコアは投与前に比べ有意な低下を示した (Dunnettの t 検定: $P = 0.027$, $P = 0.043$)。しかし、飲水切望、摂食障害では有意な変化はみられなかった。

図 5 自覚症状カテゴリースコア (粘つき感, 疼痛, 味覚異常) の経時的変化

粘つき感、疼痛、味覚異常の平均スコアは有意な低下を示さなかった。

5. 塩酸ピロカルピンの1日投与量別の唾液分泌量および自覚症状スコアの経時的变化

塩酸ピロカルピンの1日投与量が15mg（3回/日）と10mg（2回/日）の症例で唾液分泌量と自覚症状スコアの推移を検討した。また、各観察時点の唾液分泌量と自覚症状スコアを投与量の異なる両症例間で比較した。唾液分泌量は1日投与量が15mgの症例では投与開始8週後に最も平均唾液分泌量が増加し、投与開始前に比べ有意に増加していた（Dunnettの t 検定： $P = 0.029$ ）が、その後は低下傾向を示した。1日投与量が10mgの症例では投与開始後徐々に平均唾液分泌量が増加していた。しかし、1日投与量が10mgの症例では有意な増加はみられなかった。次に1日投与量が15mgの症例と10mgの症例で唾液分泌量の変化に違いがみられるか検討した。両症例間で唾液分泌量の変化に違いはみられなかった（**二元配置分散分析）。自覚症状スコアは1日投与量が15mgの症例では投与開始後徐々に平均自覚症状スコアが低下したが、1日投与量が10mgの症例では若干の変動はみられたが明かなスコアの低下はみられなかった。1日投与量15mg、10mgの症例共に投与開始後有意な自覚症状の低下はみられなかった（Dunnettの t 検定）。また、1日投与量が15mgの症例と10mgの症例で自覚症状スコアの変化に違いがみられるか検討した。両症例間で自覚症状スコアの変化に違いはみられなかった（**二元配置分散分析）（図6, 7）。

6. 副作用

30例中に24例（80.0%）に延べ43件の副作用がみられた。最も多くみられたのは多汗で16件、次いで嘔気が12件、頻尿10件、軟便2件、腹痛1件、その他2件であった。このうち3例（10.0%）は（多汗2例、頻尿1例）副作用のため投与を中止した。中止した症例の2例は投与開始7日以内に中止されていた。1例では6週後に中止されていた。各症状の程度は、最も多くみられた多汗では12/16件が中等度であったが、他の症状では軽度が大部分を占めていた。また、投与開始4週後、12週後の血液生化学検査で異常がみられた症例はなかった（表2）。

①投与量と副作用の関係

塩酸ピロカルピンの1日投与量が10mg（2回/日）と15mg（3回/日）の症例で副作用の内容および発現率を比較した。1日投与量が15mg症例では腹痛など10mg症例ではみられていない症状もあったが、概ね内容は類似していた。発現率は、全副作用では1日投与量が15mg症例で100%、10mg症例では66.7%で、両症例間の発現率に差がみられた。（ χ^2 検定： $P = 0.0253$ ）。多汗や嘔気の発現率には15mg症例と10mg症例との間で有意な差はみられなかった。しかし、頻尿の発現率では15mg症例が58.3%、10mg症例では16.7%で両症例間の発現率に差が

図6 塩酸ピロカルピンの1日投与量別唾液分泌量の経時的变化
1日投与量が15mg（3回/日）の症例では投与開始8週後には投与開始前に比べ有意に平均唾液分泌量が増加していた（* Dunnettの t 検定： $P = 0.029$ ）。1日投与量が10mg（2回/日）の症例では有意な増加はみられなかった。また、唾液分泌量に及ぼす影響として1日投与量と投与期間の間に交互作用はみられなかった（**二元配置分散分析）。

図7 塩酸ピロカルピンの1日投与量別自覚症状スコアの経時的变化
1日投与量15mgと10mg症例共に投与開始後有意な自覚症状の低下はみられなかった（* Dunnettの t 検定）。また自覚症状スコアに及ぼす影響として1日投与量と投与期間の間に交互作用はみられなかった（**二元配置分散分析）。

表2 副作用 (件)

あり：24 (80.0%)		なし：6 (20.0%)	
うち中止：3 (10.0%)		多汗2, 頻尿1	
多汗	16 (37.2%)	軽度	4 中等度 12
嘔気	12 (27.9%)	軽度	11 中等度 1
頻尿	10 (23.2%)	軽度	7 中等度 3
軟便	2 (4.7%)	軽度	2
腹痛	1 (2.3%)	軽度	1
その他	2 (4.7%)		
計	43 (100%)		

30例中に24例（80.0%）に延べ43件の副作用がみられ、多汗、嘔気、頻尿の順であった。

表 3 副作用と投与量との関係 (%)

副作用 \ 投与回数	10mg/ 日	15mg/ 日
合 計	66.7	100.0
多 汗	44.4	66.7
嘔 気	44.4	33.3
頻 尿	16.7	58.3
軟 便	5.6	8.3
腹 痛	0	8.3
その他	0	16.7

全副作用では 15mg/ 日症例で 100%, 10mg/ 日症例では 66.7% で, 両症例間の発現率に差がみられた (χ^2 検定: $P = 0.0253$)。頻尿でも両症例間の発現率に差がみられた (χ^2 検定: $P = 0.0177$)。

みられた。(χ^2 検定: $P = 0.0177$) (表 3)。

②副作用発現時期と転帰

投与開始 4 週後以内に 43 件全ての副作用が発現していた。特に投与開始直後に副作用が生じていた症例が多かった。投与開始 12 週後以上経過を観察できた 23 例, 37 件の副作用の転帰は多汗では 13 件中, 4 件 (30.8%) に投与開始 12 週後以内の症状の消失がみられていた。嘔気では 11 件中, 10 件 (90.9%) が投与開始 12 週後以内に症状が消失していた。頻尿では 8 件中, 1 件 (12.5%) しか投与開始 12 週後以内に症状の消失がみられなかった。嘔気の投与開始 12 週後以内に症状の消失がみられた割合 (消失率) 90.9% と多汗や頻尿の消失率には差がみられた。(χ^2 検定: $P = 0.029$, $P = 0.006$)。なお, 消失しなかった症状についても観察中に症状の悪化はみられていなかった (表 4)。

考 察

ピロカルピンは南米植物の *Pilocarpus jaborandi* などの葉に存在するアルカロイドでムスカリン受容体に作用する副交感神経刺激薬である。この副交感神経刺激作用によりピロカルピンは強力な唾液分泌促進作用を有しており, 以前より口腔乾燥症に対する有効性が報告^{7,8)} されている。ピロカルピン製剤は米国において 1994 年に頭頸部癌の放射線治療に伴う口腔乾燥症の改善薬として承認され⁹⁾, 1998 年にはシェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対しても効能が追加されており¹⁰⁾, 現在では世界中で広く使用されている。ピロカルピンは唾液腺腺房細胞のムスカリン M3 受容体を刺激することにより唾液分泌を促進するとされている。そのため, 塩酸ピロカルピンには塩酸セビメリンと類似した効果と副作用, 禁忌症や併用注意が定められ

表 4 副作用発現時期と転帰

発現時期 (件)	4 週以内	43 (100%)
12 週以上観察できた 23 例, 37 件		
副作用	12 週以上 不変 (件)	消失 (件)
多 汗	9	4
嘔 気	1	10
頻 尿	7	1
軟 便	2	/
腹 痛	1	/
その他	/	2

投与開始 4 週後以内に 43 件全ての副作用が発現していた。また, 嘔気の投与開始 12 週後以内の症状消失の割合と多汗や頻尿の症状消失の割合には差がみられた。(χ^2 検定: $P = 0.029$, $P = 0.006$)。

ている。しかし, ムスカリン受容体への親和性や薬物動態が異なることより 2 剤が異なった性質を示す可能性が開発段階より指摘されていた。そこで今回本剤の特徴を探るべき今検討を行った。

塩酸セビメリンの特徴について, われわれは唾液分泌量や自覚症状の改善効果は投与開始 2 年後以内において投与期間が長いほど効果が高いことや嘔気の副作用については大部分の症例において投与開始 4 週後以内に消失し, その後投与を継続しても再燃することがないことを報告¹¹⁾ している。この結果より塩酸セビメリンやその他の唾液分泌促進効果を期待する薬剤の服用歴は塩酸ピロカルピンの投与効果に影響を及ぼす可能性があると思われる。また, 本剤と塩酸セビメリンは作用機序や副作用発生機序が類似していることより塩酸セビメリンの副作用に慣れを示した症例では本剤にも慣れを示す可能性もある。そこで本剤の特徴を正確に把握するために今回の検討では唾液分泌促進効果を期待する薬剤の服用歴がある症例は対象から除外した。

1. 唾液分泌量と自覚症状スコアの推移

開発段階では唾液分泌量の変化について投与開始 12 週後以降に検討しており有意な増加がみられてと報告^{12,13)} されているが, 投与開始 12 週後以内の変化については不明であった。本検討において本剤の投与により唾液分泌量は投与開始 4 週後には有意な増加を示し, 早期に唾液分泌量の増加が期待できる薬剤であると考えられた。

自覚症状スコアは上下して一定せず, 本検討では有意な変化を示さなかった。しかし, 開発段階においては様々な自覚症状が投与開始後 2 週から 4 週後には有意に改善したと報告^{12,13)} されている。今回の検討において有意な改善を示さなかったことやスコアが上下した理由は症例数が限られていたことや評価方法や質問項目の相違が原因ではない

かと考えている。自覚症状スコアについては今後観察期間の延長と症例数を増やし再検討する必要があると思われる。

2. 自覚症状カテゴリーの経時的变化

乾燥感のスコアは有意な低下を示したが、他の症状はほとんど変化が認められていない。乾燥感は唾液分泌量が増加をすることにより直接的に改善することが予想されるが、他の症状は唾液分泌量が十分改善されたのち、2次的に改善されてくるものであると考えられるため、12週間の投与期間では十分な効果が得られなかった可能性がある。しかし、開発段階^{12,13)}では口腔乾燥感以外の会話障害、摂食障害、睡眠障害についても投与開始後4週程度で改善がみられている。開発段階では1日投与量が15mgであったのに対し、本検討では6割の症例で1日投与量が10mgであったことが影響した可能性も考えられたが、後述するように本検討では1日投与量の違いにより明らかな効果の違いはみられておらず、この結果の相違についても今後の検討課題としたい。

3. 副作用

副作用は開発段階とほぼ同様の発現率^{12,13)}であった。発現した事象は本検討では多汗、嘔気に加え頻尿が多かったが、開発段階では多汗や嘔気に加え頭痛や下痢が多く、頻尿の割合は何れの結果^{12,13)}においても10%以下であった。しかし、その違いが生じた理由は不明であった。最も発生頻度の高かった多汗は開発段階においてはその程度が軽度から中等度のものが多く、临床上問題となるものではなかったと報告¹²⁾されている。しかし、本検討において投与中止を余儀なくされた症例の3例(10.0%)中2例が多汗で、開発段階においても投与中止した約18%¹²⁾の症例や、投与中止や減量を余儀なくされた約24%¹³⁾の症例の大部分が多汗であったとされ、本剤の継続投与の妨げになる最大の問題は多汗であると思われる。しかし、嘔気は少ないため、塩酸セビメリンの投与にて嘔気が発現し投与中止を余儀なくされて症例については塩酸ピロカルピンへの変更で嘔気が抑えられ、薬物療法が可能になることも考えられ、今後更なる検討を行いたい。血液生化学検査値異常は本検討では1例にも認められなかったが、開発段階では12週間の投与期間中に18.8%に異常がみられたと報告¹²⁾されている。これは開発段階では1日投与量が15mgであったのに対し、自験例では10mgの症例が多かったことや自験例では検査していないTGや γ -GTP値異常が開発段階では多くみられていることが影響していると思われる。

副作用の発現時期については開発段階^{12,13)}や塩酸セビメリン^{11,14,15)}の結果と同様であった。また、嘔気については塩酸セビメリンと同様にいわゆる「慣れ」がみられた。しかし、塩酸ピロカルピンの投与により生じた副作用の転帰やその対策についての詳細な報告はわれわれの渉猟し得

た範囲ではなく、今後更なる検討が必要であると思われる。

4. 塩酸ピロカルピンの1日投与量と唾液分泌量または自覚症状スコアの推移および副作用との関係

塩酸セビメリンでは1日投与量を減量すると副作用発現率が低下する傾向^{3,4,16)}が報告され、副作用軽減法に応用されている。塩酸ピロカルピンは血中半減期が食直後で1.44時間前後¹⁷⁾と比較的に短いため、投与回数を減らすことにより効果が低下する可能性が懸念されたが、今回の検討範囲では1日投与量が唾液分泌量に及ぼす影響はないと考えられた。しかし、投与開始後の自覚症状スコアの変化において1日投与量15mgと10mg症例では統計学的に差は認められなかったが、15mg症例ではスコアの経時的な低下傾向がはっきりしているのに対し、10mg症例ではスコアの変化がほとんどみられていない。今回は少数例での検討であったため、今後症例数を増やせば、1日投与量の違いによりスコアの変化に差がみられてくる可能性も示唆された。

全副作用と頻尿の発現頻度は1日投与量を減らすと有意に低下する結果が得られたことより副作用発現時には1日投与量を10mgとするのが良いと考えられた。しかし、投与を継続できなかった最も大きな原因である多汗では今回の検討において投与量を減少しても発現頻度が減少しておらず、今後新たな対応策を考案する必要があると思われる。本検討はレトロスペクティブに行われているため1日投与量15mgと10mg症例では患者背景が若干異なっており、結果に影響を与えた可能性もあると思われる。

5. 本剤の特徴について

本剤の唾液分泌量増加作用は早期にかつ確実に発現すると考えられた。また、塩酸セビメリンで多くみられた嘔気は少なく、嘔気発現により塩酸セビメリンが投与できなかった症例にも有効な可能性がある。しかし、塩酸セビメリンでは少なかった多汗が多く、塩酸セビメリンで行われていた副作用対策では効果がないと思われ、今後新たな対策が必要であるとする。また、今回の検討は少数例で投与期間も短く、レトロスペクティブな検索であるため、症例数や観察期間を増やし、塩酸セビメリンとの明確な比較試験などが必要であるとする。

結 語

1. 10分間ガムテスト値は投与前に比べ投与開始4週後以降の各観察時点において有意な増加を示したが、自覚症状スコアは有意な低下を示さなかった。

2. 自覚症状カテゴリースコアでは乾燥感投与前に比べ投与開始8週後以降の各観察時点において有意な低下を示したが、他の症状は有意な低下を示さなかった。

3. 1日投与量の違いにより各観察時点の唾液分泌量および自覚症状スコアに差はみられなかった。

4. 副作用は30例中に24例(80.0%)に延べ43件みられ、その内3例(多汗2例, 頻尿1例)は副作用のため投与を中止した。症状別では最も多かったのは多汗で次に嘔気, 頻尿の順であった。

5. 副作用は全て投与開始4週後以内に発現していた。また、嘔気は投与開始12週後までに90.9%の症例で消失していた。

6. 投与量別の副作用発現率は1日投与量が15mg症例では10mg症例に比べ有意に高く、事象別では頻尿発現率が1日投与量15mg症例では10mg症例に比べ有意に高かった。

なお、本論文の主旨は第18回日本口腔粘膜学会総会(平成20年9月20日, 東京)において発表した。

参考文献

- 1) 石川兵衛, 吉田和正, 籠島 忠, 他: Sjögren 症候群と循環系, 循環器 19: 203-211, 1986.
- 2) 岩渕博史, 下村絵美, 青山大樹, 他: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症状に対するサリグレン®(塩酸セビメリン水和物)の有効性の検討. 新薬と臨床 51: 193-198, 2002.
- 3) 岩渕博史, 下村絵美, 内山公男: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症状に対する塩酸セビメリンの効果. 日口粘膜誌 8: 52-57, 2002.
- 4) 大山純子, 中村誠司, 宮田弘毅: シェーグレン症候群患者に対する塩酸セビメリン内服治療の検討. 日口外誌 53: 220-227, 2007.
- 5) 西山和秀, 角田博之, 若林 類, 他: シェーグレン症候群に対する塩酸セビメリンの効果に関する検討—長期投与例について—. 日口粘膜誌 12: 5-10, 2006.
- 6) 藤林孝司, 菅井 進, 宮坂信之, 他: シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告書 135-138, 1999.
- 7) Fox PC, Ven FP, Baum BJ, et al: Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 61: 243-248, 1986.
- 8) Greenspan D and Daniels TE: Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. Cancer 59: 1123-1125, 1987.
- 9) Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al: Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. N Engl J Med 329: 390-395, 1993.
- 10) Vivino FB, Al-Hasimi I, Khan Z, et al: Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. Arch Intern Med 159: 174-181, 1999.
- 11) 岩渕博史, 岩渕絵美, 内山公男, 他: シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対する塩酸セビメリン長期投与例の検討. 日口粘膜誌 13: 34-42, 2007.
- 12) 菅井 進, 小池隆夫, 宮坂信之, 他: シェーグレン症候群の口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩経口剤の第II相用量反応試験. 薬理と治療 35(suppl): 141-153, 2007.
- 13) 菅井 進, 小池隆夫, 宮坂信之, 他: シェーグレン症候群の口腔乾燥症に対するピロカルピン塩酸塩経口剤の長期投与試験. 薬理と治療 35(suppl): 155-167, 2007.
- 14) 市川陽一, 柏崎禎夫, 原まさ子, 他: シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対するSNI-2011の長期投与試験. 診療と新薬 38: 369-391, 2001.
- 15) 長岡章平, 大野美香子, 関口章子: 原発性シェーグレン症候群の口腔内乾燥症状に対する塩酸セビメリン水和物(エポザック®)の効果. 新薬と臨床 52: 394-407, 2003.
- 16) 土井田誠, 加藤恵三, 米本和弘, 他: シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症治療における塩酸セビメリン水和物の副作用発現とその予防に関する臨床的検討. 口科誌 55: 246-252, 2006.
- 17) 蓮沼智子, 原 美樹, 諸 真人, 他: 健康成人男性を対象としたピロカルピン塩酸塩経口剤の臨床薬理試験—薬物動態, 唾液分泌促進作用および安全性の検討—. 薬理と治療 35(suppl): 123-130, 2007.

別冊請求先: 岩渕博史 〒320-8580 栃木県宇都宮市中戸祭1-10-37
独立行政法人国立病院機構栃木病院歯科口腔外科

Effect of Pilocarpine Hydrochloride for Xerostomia Due to Sjögren's Syndrome

Hiroshi IWABUCHI, Emi IWABUCHI, and Kimio UCHIYAMA

Department of Dentistry and Oral Surgery, Tochigi National Hospital
(Chief: Dr. Kimio UCHIYAMA)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 14 : 31 ~ 38, 2008

Abstract : We evaluated the efficacy of pilocarpine hydrochloride and adverse drug reactions (ADRs) associated with it. A marketing approval has recently been granted to pilocarpine hydrochloride as a treatment for xerostomia associated with Sjögren's syndrome ("SS"). Among the patients treated with pilocarpine hydrochloride from October 2007 to May 2008, our study included 30 patients who had not previously been treated with cevimeline hydrochloride or anethole trithione and were able to be followed for 4 weeks post-treatment. The results of 10-minute gum test were significantly improved from baseline to 4 weeks after treatment initiation and thereafter, while the subjective symptom scores were not significantly improved. ADRs occurred in 80.0% of patients. The most common ADR was heavy sweating followed by queasy and pollakiuria. All ADRs occurred within 4 weeks of treatment initiation. Queasy disappeared in 90.9% of patients by 12 weeks of treatment initiation. The overall incidence of ADR by dose was significantly higher in patients who received pilocarpine hydrochloride 15 mg/day compared to those who received pilocarpine hydrochloride 10 mg/day. In the incidence by events, the incidence of pollakiuria was significantly higher in patients who received pilocarpine hydrochloride 15 mg/day compared to those who received pilocarpine hydrochloride 10 mg/day.

Key words : sjögren's syndrome, subjective symptom score, efficacy, adverse drug reaction, pilocarpine hydrochloride

Reprint requests to Hiroshi IWABUCHI, Department of Dentistry and Oral Surgery, Tochigi National Hospital, 1-10-37, Nakatomatsuri, Utsunomiya, Tochigi, 320-8580, Japan.

[Received October 16, 2008 : Accepted December 9, 2008]